



КТ-признаки, позволяющие определить оптимальную тактику лечения при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы

Белосова Е.Л., Кармазановский Г.Г., Кубышкин В.А., Калинин Д.В., Кригер А.Г., Глотов А.В., Калдаров А.Р.

ФГБУ "Институт хирургии им. А.В. Вишневского" Минздрава России, Москва, Россия

CT Features Predict the Optimal Therapeutic Approach for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms

Belousova E.L., Karmazanovsky G.G., Kubyshkin V.A., Kalinin D.V., Kriger A.G., Glotov A.V., Kaldarov A.R.

A.V. Vishnevsky Surgery Institute of the Russian Ministry of Healthcare, Moscow, Russia

Цель исследования: оценить возможности МСКТ с внутривенным болюсным контрастным усилением в определении степени злокачественности нейроэндокринных опухолей (НЭО) поджелудочной железы.

Материал и методы. Проанализированы результаты предоперационных КТ-исследований 32 пациентов, прошедших лечение по поводу НЭО поджелудочной железы в период с 2012 по 2015 г. Степень злокачественности определяли в соответствии с критериями ВОЗ (2010 г.), при этом у 19 пациентов выявлена высокодифференцированная НЭО (grade 1), у 11 пациентов – высокодифференцированная НЭО (grade 2) и у 2 пациентов диагностирована нейроэндокринная карцинома (grade 3). Оценивали следующие признаки опухоли: размеры, контуры, структура, инвазия в сосуды и наличие метастазов. Также измеряли отношение плотности (ед.Н) опухоль/паренхима поджелудочной железы во все фазы исследования. Полученные показатели сравнивали между группами с использованием U-критерия Манна–Уитни и f-критерия Фишера. Также оценивали чувствительность, специфичность и точность отдельных показателей в определении G2 степени злокачественности НЭО.

Результаты. G2 НЭО были значительно больших размеров, чаще имели нечеткие контуры и неомогенную структуру ($p < 0,05$), а также характеризовались менее выраженным по сравнению с G1 НЭО накоплением контрастного препарата. Усредненные показатели отношения плотности (в ед.Н) опухоль/железа в артериальную фазу составили $1,66 \pm 0,42$ и $1,04 \pm 0,39$ для G1 НЭО и G2 НЭО соответственно ($p < 0,01$). В венозную фазу этот же показатель составил $1,28 \pm 0,25$ и $0,9 \pm 0,1$ для G1 НЭО и G2 НЭО соответственно ($p < 0,05$). В определении G2 степени злокачественности опухоли наибо-

лее точными оказались следующие параметры: степень контрастного усиления в артериальную фазу $< 1,1$ (83%), размер опухоли > 20 мм (74%), нечеткие контуры (67%) и неомогенность контрастного усиления (63%).

Заключение. Размеры, структура и параметры контрастного усиления, определяемые при КТ-исследовании, позволяют предсказать степень злокачественности НЭО поджелудочной железы на дооперационном этапе.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, поджелудочная железа, МСКТ.

Objective. To determine whether MDCT features of pancreatic neuroendocrine tumors can predict the pathological tumor grade.

Materials and methods. 30 patients with histologically confirmed pancreatic neuroendocrine tumors (pNET) underwent preoperative contrast CT examinations from 2012 to 2015. 19 tumors were classified as G1 and 11 as G2 according to the WHO 2010 classification. We evaluated several CT-features of pNET, such as tumor contrast enhancement pattern, homogeneity, cystic or necrotic change, size, vascular involvement, upstream pancreatic duct dilatation, presence of regional and distant metastasis. Tumor density was measured at all phases. CT-features were compared between tumor grades using Mann–Whitney U-test and f-Fisher test. We evaluated the performances of the CT findings to diagnose G2 tumors.

Results. Mean tumor size was significantly higher ($p < 0.05$) in grade 2 pNET. G2 pNET were more often non-homogenous and had poorly defined margin. Tumor density was significantly higher in the group of grade 1 tumors. Mean arterial enhancement ratio in G1 pNET was 1.66 ± 0.42 ,



in G2 pNET – 1.04 ± 0.39 ($p < 0.01$). Mean portal enhancement ratio in G1 pNET was 1.28 ± 0.25 , in G2 pNET – 0.9 ± 0.1 ($p < 0.05$). Arterial enhancement ratio < 1.1 , tumor size > 20 mm, ill-defined borders and non-homogenous contrast enhancement showed 83%, 74%, 67% and 63% accuracy in differentiating Grade 2 pNET from Grade 1 pNET.

Conclusion. Several CT-features of pNET, such as tumor contrast enhancement, homogeneity and size can predict the tumor grade.

Key words: neuroendocrine tumor, pancreas, MDCT.

Введение

К нейроэндокринным опухолям (НЭО) поджелудочной железы относятся функционирующие и нефункционирующие опухоли, развивающиеся из нейроэндокринных клеток. Все НЭО поджелудочной железы считаются злокачественными (за исключением панкреатических нейроэндокринных микроаденом, к которым относят нефункциональные НЭО диаметром менее 0,5 см) [1]. Необходимость в точной и своевременной диагностике нейроэндокринных неоплазий обусловлена высоким риском их метастазирования и инвазии в окружающие структуры.

Использование КТ с внутривенным болюсным контрастным усилением позволяет определить локализацию и стадию опухоли и является неотъемлемым этапом в диагностическом процессе [2]. Типичным признаком НЭО ввиду хорошо развитой капиллярной сети является выраженное накопление контрастного препарата в артериальную и/или венозную фазу динамического контрастирования.

В 2010 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была принята новая классификация НЭО поджелудочной железы [3] (табл. 1). На основании количества митозов в клетках опухоли в 10 репрезентативных полях зрения и/или индексе пролиферации Ki-67 выделено 3 степени

Таблица 1. Классификация НЭО по степени дифференцировки опухоли (Grade) (ВОЗ, 2010)

Grade	Митотический индекс	Индекс Ki-67, %
G1	< 2	≤ 2
G2	2–20	3–20
G3	> 20	> 20

злокачественности (grade) НЭО: высокодифференцированные НЭО (включающие grade 1 и grade 2) и нейроэндокринные карциномы (grade 3). Новая классификация имеет прикладное значение, так как ожидаемая продолжительность жизни, прогноз течения заболевания и хирургическая тактика зависят от степени дифференцировки опухолевых клеток [4]. Ввиду высокого риска диссеминации опухоли во время пункционной биопсии гистологическое исследование на дооперационном этапе не оправдано. Таким образом, неизлечивая предоперационная оценка стадии опухоли может стать важным фактором в определении прогноза и выборе наиболее подходящей для конкретного пациента тактики лечения.

Цель исследования

Оценить возможности МСКТ с внутривенным болюсным контрастным усилением в определении степени злокачественности НЭО поджелудочной железы.

Материал и методы

В ретроспективный анализ включены 32 пациента, 20 (62%) женщин и 12 (38%) мужчин в возрасте от 36 до 82 лет (средний возраст 50 ± 14 лет), оперированных в Институте хирургии им. А.В. Вишневского по поводу НЭО поджелудочной железы в период с 2011 по 2015 г. Критериями включения

Для корреспонденции: Белоусова Елена Леонидовна – 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27, Институт хирургии им. А.В. Вишневского. Тел. 8-985-927-70-49. E-mail: dr.belousova@yandex.ru

Белоусова Елена Леонидовна – клинический ординатор отделения рентгенологии и магнитно-резонансных методов исследования ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневского” МЗ РФ; **Кармазановский Григорий Григорьевич** – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделом лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневского” МЗ РФ; **Кубышкин Валерий Алексеевич** – академик РАМН, директор ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневского” МЗ РФ; **Калинин Дмитрий Валерьевич** – канд. мед. наук, заведующий отделом патологической анатомии ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневского” МЗ РФ; **Кригер Андрей Германович** – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной хирургии №1 ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневского” МЗ РФ; **Глотов Андрей Вячеславович** – младший научный сотрудник ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневского” МЗ РФ; **Калдаров Айрат Радикович** – аспирант отделения абдоминальной хирургии №1 ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневского” МЗ РФ.

Contact: Belousova Elena Leonidovna – Bolshaya Serpukhovskaya str., 27, Moscow, Russia, 117997 A.V. Vishnevsky Surgery Institute. Phone: 8-985-927-70-49. E-mail: dr.belousova@yandex.ru

Belousova Elena Leonidovna – resident of Radiology Department, A.V. Vishnevsky Surgery Institute; **Karmazanovsky Grigoriy Grigorievich** – doct. of med. sci., professor, Head of Radiology Department, A.V. Vishnevsky Surgery Institute; **Kubyshkin Valery Alekseevich** – academician of RAMSi, President of A.V. Vishnevsky Surgery Institute; **Kalinin Dmitry Valerievich** – cand. of med. sci., MD, PhD, IFCAP, Head of Pathology Department, A.V. Vishnevsky Surgery Institute; **Kruger Andrei Germanovich** – doct. of med. sci., professor, Head of Abdominal Surgery Department, A.V. Vishnevsky Surgery Institute; **Glotov Andrei Vjacheslavovich** – MD, researcher at Pathology Department, A.V. Vishnevsky Surgery Institute.; **Kaldarov Ayrat Radikovich** – postgraduate student of Abdominal Surgery Department, A.V. Vishnevsky Surgery Institute.



в исследование были: мультиспиральное компьютерно-томографическое исследование с внутривенным болюсным контрастным усилением и получением артериальной и венозной фаз динамического контрастного усиления, проведенное перед операцией (временной интервал между проведенным КТ-исследованием и операцией не более 2 мес); верифицированный на основании гистологических критериев и иммунофенотипа опухоли диагноз НЭО поджелудочной железы с определением стадии и степени дифференцировки по современной классификации ВОЗ (2010 г.). Для определения степени злокачественности опухоли подсчитывали значения индекса пролиферации Ki-67 и митотический индекс в 10 полях зрения ($G1 - Ki-67 \leq 2$, митотический индекс < 2 , $G2 - Ki-67 > 2-20$, митотический индекс $2-20$, $G3 - Ki-67 > 20$, митотический индекс > 20).

МСКТ проводили с использованием стандартного протокола на мультidetекторных компьютерных томографах Philips Brilliance CT 64 и Philips Brilliance iCT 256. Были использованы следующие параметры сканирования: ширина среза 0,9 мм, интервал реконструкции 0,45 мм, питч 0,2–0,3, скорость вращения трубки 0,6 с. Исследование проводили в положении больного лежа на спине с запрокинутыми за голову руками. По сканограмме планировали зону сканирования, включающую в себя брюшную полость. Сканирование проводили на задержке дыхания в фазу вдоха в краниокаудальном направлении. Непосредственно перед сканированием пациент принимал 300 мл воды *per os*, что позволяло более точно дифференцировать головку поджелудочной железы от прилегающей петли двенадцатиперстной кишки.

После нативного сканирования выполняли исследование с внутривенным болюсным введением высококонцентрированного контрастного средства (Сканлюкс-370) с помощью двухголовчатого автоматического иньектора OptivantageDH (Mallinckrodt, Inc) со скоростью 3–4 мл/с. Объем вводимого контрастного вещества рассчитывали исходя из массы тела пациента (1,5 мл/кг), но не более 100 мл. Болюс контрастного препарата сопровождался “преследователем болюса” – физиологическим раствором в объеме 40–50 мл, вводимым с аналогичной скоростью.

Для запуска сканирования использовали программный пакет bolus tracking. Локатор устанавливали на нисходящую аорту на 3–5 см выше уровня диафрагмы. Порог плотности составлял 120–150 ед.Н. Для получения артериальной и венозной фаз сканирования начинали исследования на 10-й и 38-й секундах после достижения порогового уровня плотности в просвете аорты. Исследование

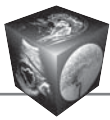
в отсроченную фазу проводили спустя 3–5 мин после введения контрастного препарата.

Постпроцессинговую обработку осуществляли с использованием программного обеспечения Brilliance Portal (Philips Medical Systems, Cleveland).

Качественный анализ. В случае мультифокального поражения ткани поджелудочной железы измерения проводили по наиболее крупному из очагов. Описывали локализацию патологического очага в ткани поджелудочной железы, наличие в структуре образования кальцинатов и очагов некроза, инвазию в парапанкреатическую жировую клетчатку и окружающие органы (двенадцатиперстную кишку, желудок) и наличие регионарных и отдаленных метастазов. Описывали контуры образования: четкие (хорошо различимые $> 80\%$ периметра) или нечеткие (плохо различимые, инфильтрированные $> 20\%$ периметра). По своей структуре все очаги были разделены на 2 группы: солидные и солидно-кистозные (в структуре которых определялись участки жидкостной плотности с ровными четкими контурами, не накапливающие контрастный препарат ни в одну из фаз). Образования разделяли по характеру накопления контрастного препарата солидным компонентом на гомогенные и негомогенные (в структуре которых имелись участки менее выраженного накопления контрастного препарата).

Количественный анализ. Размеры опухоли измеряли по наибольшему диаметру. Определяли диаметры панкреатического и общего желчного протоков. Проводили сравнение параметров накопления контрастного препарата между опухолью и тканью поджелудочной железы. Для этого на одном и том же уровне сканирования во все фазы контрастного усиления замеряли плотность в ед.Н в очаге и прилегающей ткани поджелудочной железы (ROI не менее 1 см^2). Измерения проводили только в участках опухоли с сохраненным солидным компонентом, при этом исключались зоны с кистозной трансформацией, кальцинаты и кровеносные сосуды.

Методы статистической обработки данных. Статистическая обработка данных была произведена на основе результатов ретроспективного анализа исследований 30 пациентов с НЭО G1 и НЭО G2 на персональном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и онлайн-калькулятора для расчета статистических критериев <http://medstatistic.ru/calculators.html>. Для количественных параметров определяли: среднее значение (M), стандартную ошибку (m), 95% доверительный интервал. Для сравнения количественных данных (после проверки показателей на нормальность распределения) использовали U-критерий



Манна–Уитни. Для сравнения качественных показателей использовали f-критерий Фишера. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$ (95% уровень значимости). Произведена оценка диагностических возможностей КТ с помощью таких критериев, как чувствительность, специфичность и точность.

Результаты

Патоморфологическое исследование полученных фрагментов ткани опухоли выявило 39 очагов НЭО у 32 пациентов. По степени злокачественности опухоли пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа: G1 степень злокачественности (19 (59%) пациентов); 2-я группа: G2 степень злокачественности (11 (34%) пациентов) и 3-я группа: G3 степень злокачественности (2 (7%) пациента). Ввиду малого количества пациентов в группе с G3 степенью злокачественности статистический анализ данных для них не проводился, данные для группы представлены в виде количественных значений. Статистически доказанных различий по полу и возрасту между 1-й и 2-й группами пациентов выявлено не было (табл. 2).

Таблица 2. Демографические показатели

Признак	G1 (n = 19)	G2 (n = 11)
Пол:		
мужской	7	5
женский	12	6
Возраст, годы	54 ± 11	44 ± 15
Число очагов	26	13
Локализация опухоли в поджелудочной железе:		
головка	8	5
тело	6	5
хвост	6	2

Большинство опухолей из групп G1 и G2 по своей структуре являлись солидными (23/30, 76%), меньшая часть имела кистозно-солидную структуру (7/30, 23%). Редко наблюдались расширение главного панкреатического протока (3/30, 10%), наличие кальцинатов в структуре опухоли (4/30, 13%), инвазия в окружающие сосуды (3/30, 10%) и в окружающую жировую клетчатку и органы (1/30, 3%). Все вышеперечисленные признаки не имели статистически доказанной зависимости от степени злокачественности опухоли (табл. 3).

Таблица 3. Сравнение КТ-признаков НЭО Grade 1 и Grade 2 во все фазы исследования

КТ-признаки	G1 (n = 19)	G2 (n = 11)	p
Размер, мм	14 ± 3	26 ± 11	< 0,05
Контур:			
четкие	13 (68%)	4 (36%)	< 0,05
нечеткие	6 (32%)	7 (64%)	
Структура:			
солидная	15 (79%)	8 (73%)	–
кистозно-солидные	4 (21%)	3 (27%)	
Наличие в структуре кальцинатов:			
есть	3 (16%)	1 (9%)	–
нет	16 (84%)	10 (91%)	
Накопление контрастного препарата:			
гомогенное	12 (63%)	4 (36%)	< 0,01
негомогенное	7 (37%)	7 (64%)	
Расширение ГПП:			
расширен (>3 мм)	1 (5%)	2 (18%)	–
не расширен	18 (95%)	9 (82%)	
Инвазия в сосуды:			
есть	0	2 (18%)	–
нет	19 (100%)	9 (82%)	
Инвазия в окружающую жировую клетчатку и органы:			
есть	0	1 (9%)	–
нет	19 (100%)	10 (91%)	
Метастазы в печень:			
есть	0	2	–
нет	21	10	
k (плотность опухоли ед.Н / плотность паренхимы поджелудочной железы ед.Н) в артериальную фазу	1,66 ± 0,42 (от 0,77 до 2,16)	1,04 ± 0,39 (от 0,6 до 1,31)	< 0,01
k (плотность опухоли ед.Н / плотность паренхимы поджелудочной железы ед.Н) в венозную фазу	1,28 ± 0,25 (от 0,83 до 1,81)	0,9 ± 0,1 (от 0,72 до 1,06)	< 0,05

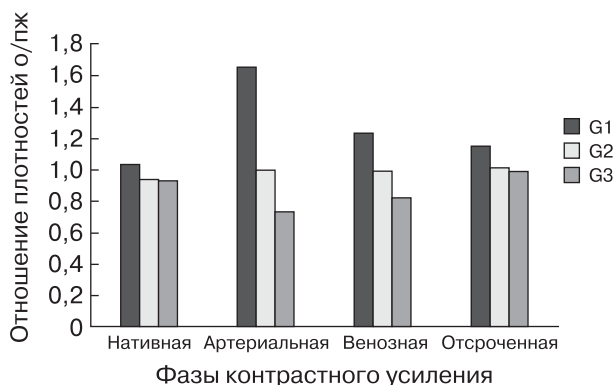


Рис. 1. Отношение денситометрических параметров опухоли и поджелудочной железы в различные фазы контрастного усиления.

Средний размер НЭО с G1 степенью злокачественности составил 14 ± 3 мм (от 9 до 19 мм), с G2 степенью злокачественности – 26 ± 11 мм (от 16 до 44 мм), $p < 0,05$. При использовании размера опухоли >20 мм как предиктора G2 степени злокачественности чувствительность метода составила 50%, специфичность – 100%, точность – 74%.

Среди G2 НЭО 64% (7/11) имели нечеткие контуры, в то время как G1 НЭО имели нечеткие контуры лишь в 32% (6/19) случаев. Чувствительность этого показателя в определении G2 степени злокачественности составила 63%, специфичность – 68%, точность – 67%.

Накопление контрастного препарата G1 НЭО было преимущественно гомогенным – 63% (12/19), G2 НЭО накапливали контрастный препарат гомогенно лишь в 36% (4/11) случаев. Чувствительность этого метода составила 64%, специфичность – 63%, точность – 63%. Гомогенность опухоли зависела также от ее размеров: чем больше солидный компонент опухоли, тем менее гомогенная у него структура.

Для каждого случая во всех фазах исследования была рассчитана разница плотностей (дельта, Δ) между тканью опухоли и паренхимой поджелудочной железы. Расчет производился по формуле:

$$\Delta = X_t - X_p,$$

где X_t – плотность опухоли в ед.Н, X_p – плотность паренхимы поджелудочной железы в ед.Н. В нативную фазу исследования значимых различий между плотностями G1 и G2 НЭО выявлено не было, все образования были преимущественно изоденсны окружающей паренхиме. Однако при получении фаз динамического контрастирования отмечалось различие в степени накопления контрастного препарата между двумя группами. Выявлено, что для НЭО с G1 степенью злокачественности характерно более выраженное накопле-

ние контрастного препарата, дельта плотности составила в среднем 44 ± 38 ед.Н в артериальную фазу и 22 ± 22 ед.Н в венозную фазу. В то же время для НЭО с G2 степенью злокачественности степень накопления контрастного препарата была значительно ниже, дельта плотности составила в среднем -7 ± 27 ед.Н в артериальную фазу и -10 ± 11 ед.Н в венозную фазу (рис. 1).

Денситометрические показатели опухолевой ткани в различные фазы исследования зависят не только от характеристик самого образования, но и от объема вводимого контрастного вещества, индекса массы тела (ИМТ) пациента и времени сканирования. Для того чтобы нивелировать влияние данных факторов нами был введен относительный показатель – отношение плотности опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы, который рассчитывался по формуле

$$k = X_t/X_p,$$

где X_t – плотность опухоли в ед.Н, X_p – плотность паренхимы поджелудочной железы в ед.Н.

Отношение плотности опухоли к плотности паренхимы поджелудочной железы в артериальную фазу для G1 НЭО составило $1,66 \pm 0,42$ (рис. 2), для G2 НЭО – $1,04 \pm 0,39$, $p < 0,01$ (рис. 3). В венозную фазу это же отношение плотностей для G1 НЭО составило $1,28 \pm 0,25$, для НЭО G2 – $0,9 \pm 0,10$, $p < 0,05$. При пороговом значении отношения плотности в артериальную фазу $< 1,1$ как предиктора G2 степени злокачественности чувствительность составила 75%, специфичность – 91%, точность – 83%, в венозную фазу эти же показатели составили 73, 89 и 83% соответственно.

Все образования из группы нейроэндокринных карцином (G3) имели неровные нечеткие контуры, большие размеры (52 ± 10 мм), гиподенсные участки с неровными контурами в структуре (зоны некроза) (рис. 4). Во всех случаях отмечались так-

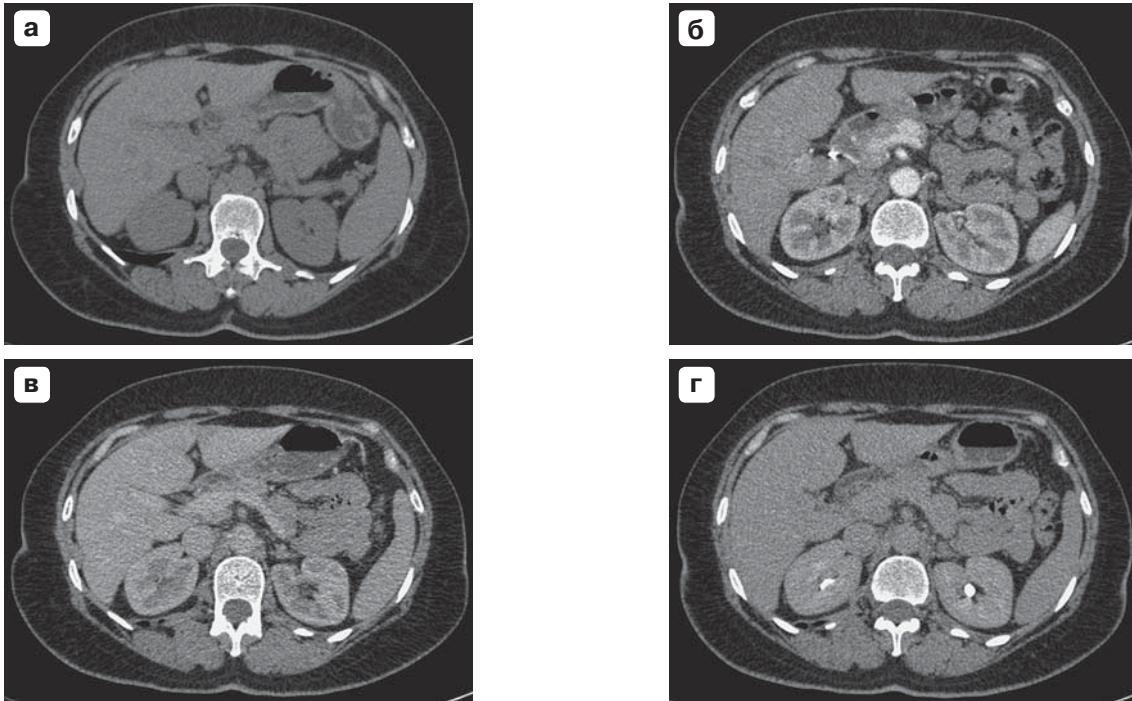
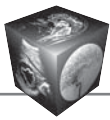


Рис. 2. НЭО поджелудочной железы Grade 1 (Ki-67 – 2%). Серия КТ-изображений, полученных в нативную (а), артериальную (б), венозную (в) и отсроченную (г) фазы контрастного усиления. В головке поджелудочной железы визуализируется гомогенное образование малых размеров с четкими контурами, выражено накапливающее контрастный препарат, преимущественно в артериальную фазу контрастного усиления.

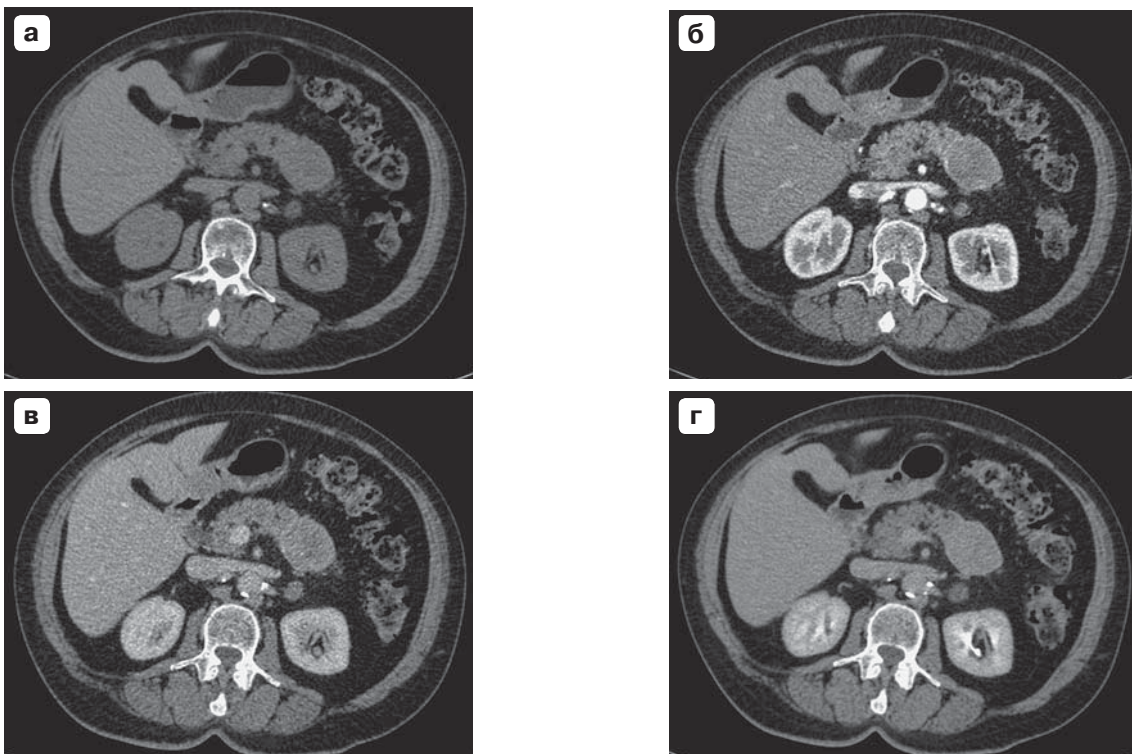


Рис. 3. НЭО поджелудочной железы Grade 2 (Ki-67 – 5%). Серия КТ-изображений, полученных в нативную (а), артериальную (б), венозную (в) и отсроченную (г) фазы контрастного усиления. В хвосте поджелудочной железы визуализируется образование негомогенной структуры с нечеткими контурами, преимущественно гиподенсное в артериальную и венозную фазы исследования.

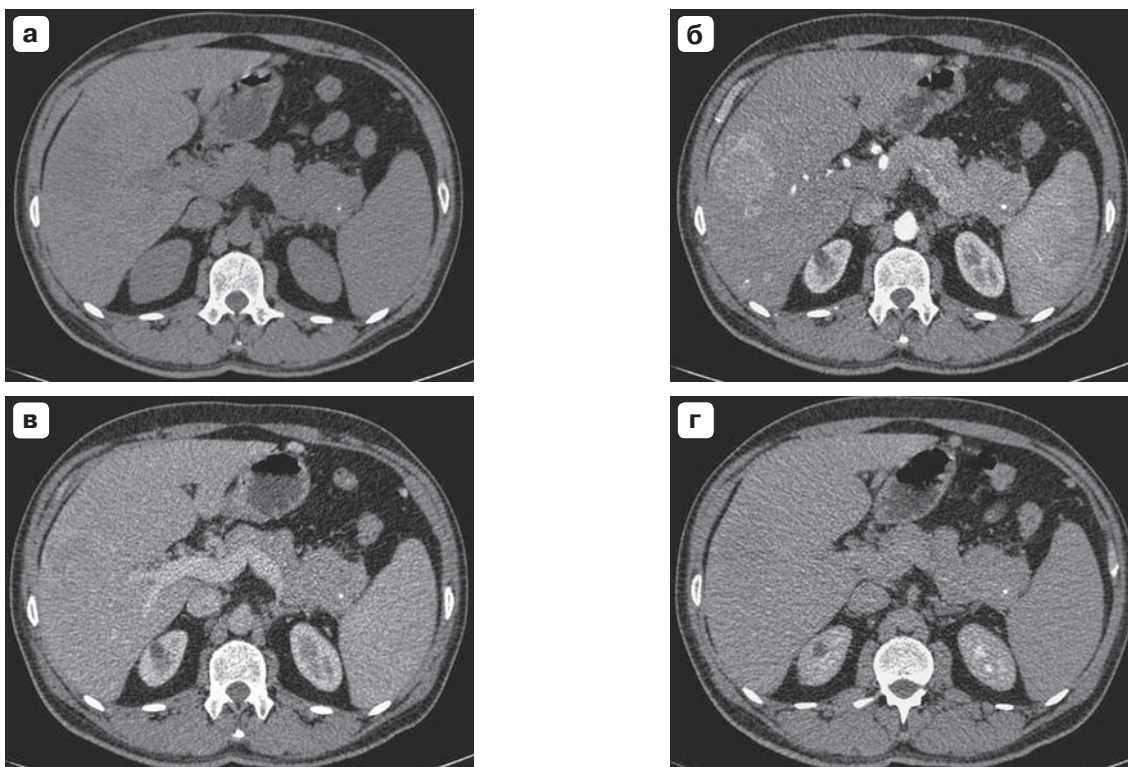
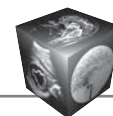


Рис. 4. Нейроэндокринная карцинома поджелудочной железы Grade 3 (Ki-67 более 20%). Серия КТ-изображений, полученных в нативную (а), артериальную (б), венозную (в) и отсроченную (г) фазы контрастного усиления. В хвосте поджелудочной железы визуализируется образование с нечеткими неровными контурами, гиподенсное в артериальную и венозную фазы исследования. Признаки инвазии в селезеночную вену. В паренхиме печени определяется участок пониженной плотности с четкими неровными контурами, неравномерно накапливающие контрастный препарат по периферии, – метастаз НЭО.

же наличие метастазов в печень, инвазия в окружающие сосуды и стенку двенадцатиперстной кишки. Все G3 НЭН были гиподенсны в артериальную и венозную фазы, градиент плотности между опухолью и паренхимой поджелудочной железы был в среднем -26 ± 4 ед.Н в артериальную фазу и -16 ± 9 ед.Н в венозную фазу. Отношение плотности опухоли к плотности поджелудочной железы составило $0,73 \pm 0,23$ в артериальную фазу и $0,82 \pm 0,10$ в венозную фазу.

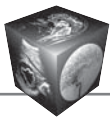
Обсуждение

Дифференциальная диагностика новообразований поджелудочной железы на дооперационном этапе, в частности идентификация НЭО, имеет принципиальное значение. Это обусловлено различной тактикой лечения протоковых аденокарцином, кистозных, солидно-псевдопапиллярных и нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы [5]. Подходы к лечению нейроэндокринных новообразований за последние годы также претерпели существенные изменения, что связано с расширением показаний к малоинвазивным вмешательствам (в том числе робот-ассистирован-

ным) и появлением эффективных препаратов таргетной терапии [6].

К наиболее важным факторам, определяющим прогноз течения заболевания, относятся степень злокачественности опухоли, а также распространенность опухолевого процесса [6, 7]. После последнего пересмотра классификации было опубликовано несколько статей, посвященных выработке КТ-критериев, позволяющих предположить степень злокачественности опухоли на дооперационном этапе [7–9].

Ряд научных работ основан на изучении связи между размерами образования и степенью злокачественности. R. Bettini и соавт. в исследовании результатов лечения 177 пациентов с нефункционирующими НЭО выявили, что размер более 20 мм является независимым предиктором злокачественности опухоли [7]. Схожие результаты были получены также K. Takumi и соавт.: размер опухоли более 20 мм был ассоциирован с Grade 2 [8]. В ходе нашего исследования показатели точности в определении G2 степени злокачественности были при размере опухоли более 20 мм составили 74%.



Еще одним фактором, предопределяющим прогноз, является характер контрастного усиления. НЭО поджелудочной железы являются преимущественно гиперваскулярными образованиями. Это объясняется тем, что возникают они из островковых клеток поджелудочной железы, которые сами по себе имеют богатое кровоснабжение [10]. При этом обратная зависимость между степенью контрастирования и уровнем злокачественности опухоли объясняется тем, что в G1 НЭО отмечается большая плотность мелких сосудов на единицу площади (MVD – microvascular density), чем в G2 и G3 НЭО. По данным G.d'Assignies и соавт., НЭО с индексом пролиферации Ki-67 менее 2% имеют значительно большее значение MVD и более выраженное накопление контрастного препарата при проведении КТ-перфузии по сравнению с образованиями с индексом Ki-67 более 2% [11]. Согласно полученным нами данным, чем меньше степень злокачественности опухоли, тем больше она накапливает контрастный препарат (отношение плотностей опухоль/железы в венозную фазу G1 НЭО – 1,66; G2 НЭО – 1,04; $p < 0,05$).

К. Takumi и соавт. при анализе результатов исследований 28 пациентов с гистологически подтвержденными очагами НЭО поджелудочной железы с G1 и G2 степенями злокачественности получили сходные с нашими результаты. Характерной чертой НЭО G2 степени злокачественности (с точностью до 82%) были: размеры образования более 20 мм, наличие отдаленных метастазов и изоденсность образования по отношению к паренхиме поджелудочной железы в венозную фазу [8].

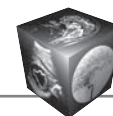
Все вышеперечисленные признаки связаны не только со степенью злокачественности опухоли, но и соответственно косвенно свидетельствуют о прогнозе и возможной эффективности хирургического лечения. Так, D.W. Kim и соавт. [9] в результате обследования 161 пациента с гистологически верифицированным диагнозом НЭО G1–G3 выявили, что размер опухоли более 3 см, степень контрастного усиления опухоли в венозную фазу менее 1,1 и наличие метастазов были связаны с большей частотой рецидивов опухоли, а также с меньшей продолжительностью жизни больных после проведенного радикального оперативного вмешательства. Наличие хотя бы 2 из 5 КТ-критериев (контрастное усиление в венозную фазу менее 1,1, нечеткий контур, размер более 3 см, расширение общего желчного протока, вовлечение сосудов) позволяло поставить диагноз G3 НЭО с чувствительностью 92,3% и специфичностью 87,7%.

Нами не было получено достоверных данных о связи между степенью расширения главного

панкреатического протока, расширением общего желчного протока, наличием метастазов в печень, вовлечением окружающих сосудов и степенью злокачественности НЭО. Вероятно, причиной этому является малое количество в нашем исследовании пациентов с нейроэндокринной карциномой – G3 НЭО, которая характеризуется наиболее агрессивным ростом, а также всеми другими признаками злокачественных опухолей. Малое количество пациентов с G3 НЭО в нашем и в других исследованиях объясняется тем, что образования с низкой степенью дифференцировки на момент постановки диагноза в большинстве случаев уже нерезектабельны, из-за чего отсутствует материал для патоморфологического сопоставления (результаты биопсии недостаточно точны и не могут характеризовать всю опухоль в отличие от резецированного при операции материала).

КТ-признаки, характерные для G3 НЭО (нечеткий контур, гиподенсность в артериальную и венозную фазы, расширение главного панкреатического протока и инвазия в сосуды), характерны также для протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Дифференциальная диагностика между этими двумя заболеваниями крайне важна, ввиду того что прогноз и исходы хирургического лечения НЭО лучше, чем при протоковых аденокарциномах. Вопросы дифференциальной диагностики этих двух заболеваний требуют дальнейшего изучения.

Одним из сложных аспектов в диагностике является различие между зоной некроза и участками кистозной трансформации. Зона некроза на КТ-сканах гиподенсна во все фазы исследования, имеет неровные и нечеткие контуры. Киста на КТ-сканах также гиподенсна в нативную фазу и не накапливает контрастный препарат, но имеет ровные и четкие контуры, при этом чем меньшие размеры имеет киста, тем сложнее отличить ее от зоны некроза. Кистозная трансформация НЭО, по мнению ряда авторов, ассоциирована с более доброкачественным течением и меньшим риском метастазирования [12, 13]. В то же время зоны некроза свидетельствуют о быстром темпе роста опухоли и характерны для нейроэндокринных неоплазий с G3 степенью злокачественности [11]. В нашем исследовании мы не получили данных о связи наличия кистозной трансформации или зон некроза и злокачественности опухоли. Вероятно, причиной этому является то, что мы сравнивали между собой G1 НЭО и G2 НЭО, для которых характерно более доброкачественное течение. Стоит отметить, что, несмотря на в целом более благоприятное течение, опухоли с кистозным компонентом имеют часто большие размеры



(более 30 мм) [12–14]. Этот момент важен при дифференциальной диагностике (учитывая то, что размеры НЭО более 20 мм традиционно считаются признаками злокачественности опухоли).

НЭО с кистозным компонентом, занимающим более 90% площади опухоли, сложно отличить от других кистозных образований поджелудочной железы (таких как внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль, муцинозная кистозная опухоль, олигоценная серозная цистаденома), тем более что НЭО с выраженным кистозным компонентом часто являются нефункционирующими. В дифференциальной диагностике помогает наличие у НЭО с кистозной трансформацией периферического гиперваскулярного “ободка” [12].

Одним из принципиальных вопросов в диагностике гиперваскулярных образований является скорость доставки йода (IDR – iodine delivery rate), которая зависит от скорости введения контрастного средства и концентрации в нем молекул йода [15]. Для наилучшей визуализации гиперваскулярных образований рекомендовано введение контрастного препарата с большей скоростью или использование высококонцентрированных контрастных средств (с концентрацией йода 370 мг/мл и больше), при этом достигается большой градиент плотности между опухолью и образованием как в артериальную, так и в венозную фазу [16]. Стоит отметить, что упомянутые ранее исследования [7, 8, 11] проводились с использованием именно высококонцентрированных контрастных препаратов. Наше исследование также проводилось с использованием высококонцентрированного препарата (Сканлюкс-370, концентрация йода 370 г/мл), что позволило получить значимые результаты в диагностике гиперваскулярных опухолей поджелудочной железы. Однако нельзя достоверно утверждать, что полученные данные можно смело экстраполировать на препараты с более низкой концентрацией йода. Вероятно, для этого требуются дальнейшие исследования.

Наше исследование имело ряд ограничений, а именно: 1) отсутствие отсроченной фазы контрастного усиления. С. Capelli и соавт. указывают на особую значимость отсроченной фазы в диагностике Grade 3 нейроэндокринных неоплазий [17]; 2) отсутствие разделения на функционирующие и нефункционирующие нейроэндокринные неоплазии. По мнению ряда авторов, КТ-признаки нейроэндокринных неоплазий не зависят от их клинического проявления [2, 14]. Тем не менее данный вопрос требует дальнейшего изучения; 3) малое количество в исследовании пациентов с нейроэндокринными неоплазиями G3 степени злокачественности.

Заключение

МСКТ с внутривенным контрастным усилением позволяет предположить степень злокачественности НЭО поджелудочной железы на дооперационном этапе. Наиболее чувствительными параметрами в определении НЭО Grade 2 степени злокачественности являются: размер опухоли >20 мм, степень контрастного усиления в артериальную фазу <1,1, нечеткость контуров и негомогенность контрастного усиления опухоли.

Список литературы / References

1. Bosman F., Carneiro F. World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System., Lyon: IARC Press, 2010.
2. Alexander D.J. Baur, Marianne Pavel, Vikas Prasad, Timm Denecke. Diagnostic imaging of pancreatic neuroendocrine neoplasms (pNEN): tumor detection, staging, prognosis, and response to treatment. *Acta Radiol.* 2015. Epub ahead of print.
3. Кубышкин В.А., Кочатков А.В., Константинова М.М., Кригер А.Г. Нейроэндокринная неоплазия поджелудочной железы: терминология, классификации и стадирование. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2012; 6: 4–8. Kubyshkin V.A., Kochatkov A.V., Konstantinova M.M., Kriger A.G. The terminology, classifications and staging of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova (Surgery).* 2012; 6: 4–8 (In Russian)
4. Grillo F., Albertelli M., Brisigotti M.P. et al. Grade Increases in Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumor Metastases Compared to the Primary Tumor. *Neuroendocrinology.* 2015 Aug 25. Epub ahead of print.
5. Кочатков А.В., Кубышкин В.А., Кригер А.Г. и др. Диагностика нейроэндокринных неоплазий поджелудочной железы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2014; 2: 8–15. Kochatkov A.V., Kubyshkin V.A., Kriger A.G. et al. Diagnosis of neuroendocrine neoplasms of the pancreas. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova (Surgery).* 2014; 2: 8–15. (In Russian)
6. Kulke M.H., Shah M.H., Benson A.B. 3rd et al. National comprehensive cancer network. Neuroendocrine tumors, version 1.2015. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2015;13 (1): 78–108.
7. Bettini R., Partelli S., Boninsegna L. et al. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery.* 2011; 150 (1): 75–82.
8. Takumi K., Fukukura Y., Higashi M. et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: Correlation between the contrast-enhanced computed tomography features and the pathological tumor grade. *Eur. J. Radiol.* 2015; 84 (8): 1436–1443.
9. Kim D.W., Kim H.J., Kim K.W. et al. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas at dynamic enhanced CT: comparison between grade 3 neuroendocrine carcinoma and grade 1/2 neuroendocrine tumour. *Eur. Radiol.* 2015; 25 (5):1375–1383.
10. Duerr E.M., Chung D.C. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 21 (1): 1–14.



11. d'Assignies G., Couvelard A., Bahrami S. et al. Pancreatic endocrine tumors: tumor blood flow assessed with perfusion CT reflects angiogenesis and correlates with prognostic factors. *Radiology*. 2009; 250 (2): 407–416.
12. Kawamoto S., Johnson P.T., Shi C. et al. Pancreatic neuroendocrine tumor with cystlike changes: evaluation with MDCT. *Am. J. Roentgenol*. 2013; 200 (3): W283–90.
13. Ligneau B., Lombard-Bohas C., Partensky C. et al. Cystic endocrine tumors of the pancreas: clinical, radiologic, and histopathologic features in 13 cases. *Am. J. Surg. Pathol*. 2001; 25 (6): 752–760.
14. Buetow P.C., Parrino T.V., Buck J.L. et al. Islet cell tumors of the pancreas: pathologic-imaging correlation among size, necrosis and cysts, calcification, malignant behavior, and functional status. *Am. J. Roentgenol*. 1995; 165 (5): 1175–1179.
15. Liu Y., Xu X.Q., Lin X.Z. et al. Prospective study comparing two iodine concentrations for multidetector computed tomography of the pancreas. *Radiol. Med*. 2010; 115 (6): 898–905.
16. Fleischmann D., Kamaya A. Optimal vascular and parenchymal contrast enhancement: the current state of the art. *Radiol. Clin. N. Am*. 2009; 47 (1): 13–26.
17. Cappelli C., Boggi U., Mazzeo S. et al. Contrast enhancement pattern on multidetector CT predicts malignancy in pancreatic endocrine tumours. *Eur. Radiol*. 2015; 25 (3): 751–759.

ПОДПИСКА



на научно-практический журнал

“Ультразвуковая и функциональная диагностика”

на 2016 год **Выходит 6 раз в год**

Подписные индексы и стоимость подписки в каталоге Роспечати для частных лиц: на год – 2400 рублей (индекс 80694), на полгода – 1200 рублей (индекс 79752); для организаций: на год – 4800 рублей (индекс 80695), на полгода – 2400 рублей (индекс 79753).

Кроме того, подписку на год, на любое полугодие или на 1 мес можно оформить непосредственно в Издательском доме Видар-М, а также на нашем сайте (<http://www.vidar.ru>).

**Контакты
по вопросам подписки
и приобретения**

Тел./факс: (495) 589-86-60, 768-04-34, 912-76-70; e-mail: info@vidar.ru <http://www.vidar.ru>
Почтовый адрес: 109028 Москва, а/я 16, Издательский дом Видар-М.
Для посетителей: Москва, ул. Станиславского, д. 25.
Часы работы: с 10 до 18, кроме выходных и праздничных дней.